

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von PD Dr. F. Gloor

Das primäre Leberkarzinom in Basel 1953 - 1963

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

PHILIP A. SZANTO

von Chicago (Illinois, USA)

1965

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546706_0067

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von PD Dr. F. Gloor

Das primäre Leberkarzinom in Basel 1953 - 1963

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

PHILIP A. SZANTO

von Chicago (Illinois, USA)

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1966

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag
von Prof. Dr. A. Werthemann.

Tag der Promotion: 4. August 1965



Im Jahre 1954 hat P. G. Meyer die primären Leberkarzinome, die in den Jahren 1937—1952 am Pathologischen Institut der Universität Basel beobachtet wurden, einer statistischen Analyse unterzogen. Er hat damals auf die Möglichkeit einer Zunahme der primären Leberkarzinome seit 1945 hingewiesen. Diese Zunahme liess sich aber statistisch nicht sichern. Eine statistisch nicht signifikante Zunahme der primären Leberkarzinome wurde auch von Köhn für das Pathologische Institut Berlin-Spandau und von Lunzenauer für das Pathologische Institut in Leipzig angegeben. Im folgenden sollen deshalb die in den Jahren 1953—1963 beobachteten 133 Fälle von primären Leberkarzinomen statistisch ausgewertet und mit den von Meyer erhobenen Befunden verglichen werden. Dabei interessierte uns vor allem die Frage, ob sich seit 1952 eine statistisch signifikante Zunahme der primären Leberkarzinome feststellen lässt, und ob Änderungen in der Alters- und Geschlechtsverteilung, in der Kombination mit Leberzirrhosen oder im makroskopischen und histologischen Aspekt der primären Leberkarzinome aufgetreten sind.

Material und Methode

Die Autopsieprotokolle der in den letzten zehn Jahren beobachteten primären Leberkarzinome wurden einer genauen Analyse unterzogen. Alle zweifelhaften Fälle, bei denen der Entscheid, ob primäres oder metastatisches Leberkarzinom, nicht sicher zu treffen war, wurden ausgeschlossen. Die Lebersarkome fanden keine Berücksichtigung. Wir verwendeten nur vollständige Autopsien.

Häufigkeit des primären Leberkarzinomes

Unter den 19458 Autopsien der Jahre 1953—1963 wurden 133 primäre Leberkarzinome gezählt. Die absolute Häufigkeit des primären Leberkarzinomes bezogen auf die Gesamtzahl der Autopsien beträgt somit in unserem Autopsiegut 0,68 %. Im gleichen Zeitraum wurden 4083 Karzinomfälle seziert. Die relative Häufigkeit des primären Leberkarzinomes (P. L. Ca) bezogen auf die Gesamtzahl der Krebsfälle liegt

demnach bei 3,3 %. Meyer fand demgegenüber auf 20 295 Autopsien der Jahre 1937—1952 89 P. L. Ca entsprechend einer absoluten Häufigkeit von 0,43 %. Die relative Häufigkeit betrug in seinem Material 2,2 %. Es lässt sich somit für die beiden verglichenen Zeiträume eine statistisch signifikante Zunahme der absoluten und der relativen Häufigkeit des P. L. Ca im Autopsiegut des Pathologischen Institutes Basel nachweisen*.

Primäres Leberkarzinom 1937—1952 und 1953—1963

Alters- klassen	1937—1952			1953—1963		
	Autopsien insgesamt	davon primäres Leberkarzinom		Autopsien insgesamt	davon primäres Leberkarzinom	
		absolut	%		absolut	%
0—20	3 552	—	—	2 622	2	0,07
21—30	690	—	—	252	1	0,39
31—40	994	—	—	468	2	0,42
41—50	1 827	6	0,32	949	7	0,74
51—60	2 638	14	0,53	2 707	18	0,68
61—70	4 140	29	0,70	4 059	47	1,16*
71—80	4 546	32	0,70	5 024	48	0,96*
81 u. mehr	1 908	8	0,41	3 377	8	0,23
Total	20 295	89	0,43	19 458	133	0,68*

* Häufigkeitszunahme statistisch gesichert. (χ^2 -Test. Irrtumswahrscheinlichkeit 0,01)

Der Aussagewert dieser Feststellung ist selbstverständlich begrenzt. Aus der Sektionsstatistik lassen sich nur bedingt Rückschlüsse auf die Häufigkeit einer Krankheit in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe ziehen. Der Morbiditäts- und der Todesursachenstatistik haften aber wegen der Schwierigkeit einer sicheren klinischen Diagnose gerade beim P. L. Ca so viele Mängel an, dass nur durch Sektionsstatistiken einigermaßen zuverlässige Angaben zu erhalten sind. Das Basler Sektionsgut hat dabei den grossen Vorteil, ein relativ unausgewähltes Krankengut zu erfassen. Im Durchschnitt werden 40 % der Wohnbevölkerung des Kantons Basel-Stadt sezziert. Ein Vergleich der Altersverteilung der Autopsiefälle und der Gesamtsterbefälle im Kanton ergibt zwei parallel verlaufende Häufigkeitskurven (Meyer). Eine bevorzugte Erfassung bestimmter klinischer Disziplinen lässt sich ausschliessen, da Patienten aus allen Kliniken und Spi-

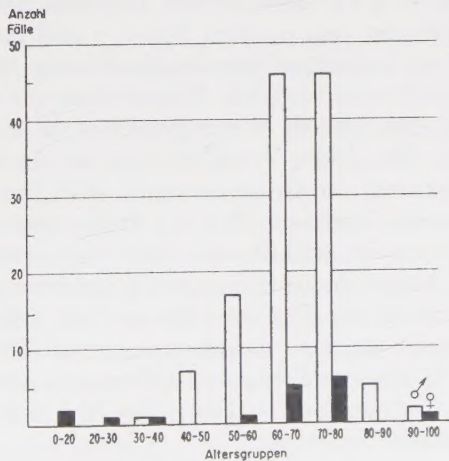
* Für die Signifikanzberechnungen (χ^2 -Test) und wertvolle Beratung bei der statistischen Analyse danken wir Herrn Dr. P. Schmid, Zürich, Lektor an der Universität Basel, bestens.

tälern der Stadt seziert werden und kein anderes Pathologisches Institut im Einzugsgebiet vorhanden ist.

Da infolge Überalterung der Bevölkerung die Zahl der Autopsien in höheren Altersklassen gegenüber früher zunimmt, stellte sich die Frage, ob das häufigere Vorkommen des P. L. Ca im Gesamtautopsiegut nur durch die Überalterung bedingt ist oder ob sich auch in den einzelnen Lebensdekaden signifikante prozentuale Häufigkeitsunterschiede ergeben. Es zeigt sich dabei, dass die Zunahme des P. L. Ca nicht nur im Gesamtmaterial, sondern auch in den Altersklassen zwischen 60—80 Jahren statistisch signifikant ist. Sie lässt sich also nicht mit der Überalterung erklären.

Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist im nachfolgenden Säulendiagramm zusammengefasst. Von den 133 Fällen von P. L. Ca betrafen 116 Männer (87,2 %) und 17 Frauen (12,8 %). Im Untersuchungsgut von Meyer verteilen sich die 89 Fälle auf 73 Männer (82,2 %) und 16 Frauen (17,8 %). Eine signifikante Änderung in der Geschlechtsverteilung ist also nicht nachzuweisen. Das Alter, in dem das P. L. Ca am häufigsten zum Tode führt, liegt für Männer und Frauen zwischen 60 und 80 Jahren. Diese Zahlen decken sich mit den Angaben von Meyer und



Alters- und Geschlechtsverteilung

den grösseren Statistiken aus der europäischen (Lunzenauer, Köhn) und amerikanischen (Edmondson und Steiner) Literatur. Sie stehen im Gegensatz zu den Mitteilungen über das P. L. Ca in Afrika und Indonesien, wo der Tod an P. L. Ca am häufigsten in den Altersklassen zwischen 20 und 40 Jahren auftritt (Berman, Bergeret und Roulet).

Leberzirrhosen beim primären Leberkarzinom

Eine Leberzirrhose war bei 86 unserer 133 Fälle nachzuweisen (64 %). Im Material von Meyer waren 67,4 % der P. L. Ca mit Leberzirrhosen kombiniert. Die Zahl der Kombinationsfälle hat also nicht zugenommen. Signifikant zugenommen hat im untersuchten Zeitraum von 1953—1963 hingegen die Zahl der Leberzirrhosen. Während Meyer unter 20 295 Sektionen 575 Zirrhosen zählte (2,84 %), waren es in unserem Material unter 19 458 Autopsien 842 Leberzirrhosen (4,3 %). Von den 842 Zirrhosefällen der Jahre 1953—1963 zeigten 86 (10,1 %) gleichzeitig ein P. L. Ca, während von 1937—1952 noch 15,4 % aller Leberzirrhosen mit einem P. L. Ca kombiniert waren. Wir können daraus folgern, dass zwar Leberzirrhosen heute häufiger auftreten als früher, dass sie aber seltener zum primären Leberkarzinom führen. Die Ursache für dieses Verhalten liesse sich nur durch eine genaue Analyse der Leberzirrhosefälle aufdecken. Es mag sein, dass die Leberzirrhosen heute rascher zum Tode führen als früher oder dass die regenerativen Prozesse weniger ausgeprägt sind, so dass es seltener zur malignen Entartung kommt.

Unter den mit P. L. Ca kombinierten Zirrhosen finden wir 44mal feingranulierte Zirrhosen vom portalen Typus, 23mal grobknotige postnekrotische Zirrhosen und 12mal war eine Zuordnung der Zirrhose nach histologischen Kriterien nicht möglich. Einmal sahen wir eine biliäre Zirrhose und einmal eine cardiale Stauungszirrhose in Kombination mit P. L. Ca. Ungefähr die gleiche Verteilung der verschiedenen Zirrhoseformen finden wir auch im Gesamtmaterial, d. h. bei den nicht mit P. L. Ca kombinierten Zirrhosen. P. L. Ca treten also nicht bei einer bestimmten Zirrhoseform gehäuft auf. Gall fand demgegenüber eine Häufung P. L. Ca bei posthepatitischen und postnekrotischen Zirrhosen. In fünf Fällen stellten wir Pigmentzirrhosen fest. Ob dabei P. L. Ca bei Pigmentzirrhosen häufiger vorkommen als bei anderen Zirrhoseformen, wie dies Warren und Drake und andere annahmen, oder ob kein Häufigkeitsunterschied besteht (Sheldon), lässt sich auf Grund unserer kleinen Zahl nicht entscheiden.

Ätiologisch spielte bei unseren mit P. L. Ca kombinierten Zirrhosen 33mal der chronische Alkoholismus eine Rolle. Demgegenüber wurde

unter den P. L. Ca ohne Zirrhose nur einmal Alkohol in der Anamnese erwähnt. Bei drei Fällen liess sich eine früher durchgemachte Virushepatitis feststellen und in einem Fall handelte es sich um ein Thorotrastkarzinom mit Leberzirrhose.

Makroskopische Tumorlokalisation

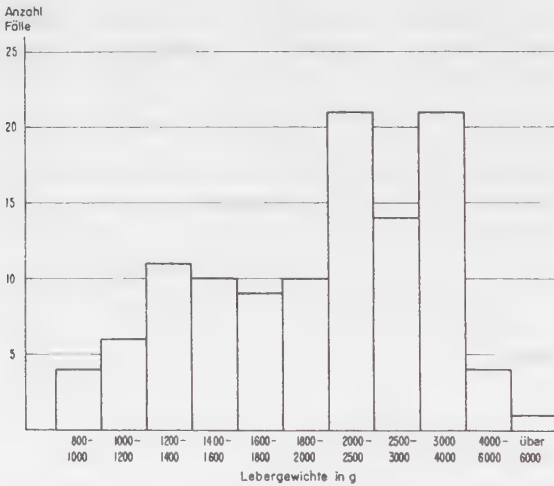
Makroskopisch lassen sich eine grobknotige massive Form, welche meist nur einen Leberlappen betrifft und eine feinknotige diffuse Form, welche sich über die ganze Leber ausbreitet, unterscheiden (Edmondson und Steiner, Kettler, Roulet). Die feinknotige Form ist häufiger mit einer Leberzirrhose kombiniert als die grobknotige. Die grobknotige Form fand sich in unserem Material 60mal (45 %), 46mal im rechten, 7mal im linken und 7mal in beiden Leberlappen. Die in der Literatur immer wieder hervorgehobene Bevorzugung des rechten Leberlappens ist also auch in unserem Material sehr deutlich. Die feinknotige Form stellten wir bei 44 Fällen (33 %) fest. In acht Fällen war das Karzinom am Hilus lokalisiert. Während die grobknotige Form nur in 60 % mit Leberzirrhosen kombiniert war, fand sich bei den feinknotigen Formen in 88 % gleichzeitig eine Leberzirrhose. Im Vergleich zum Material von Meyer lässt sich eine Zunahme der grobknotigen Formen feststellen. Ein Überwiegen der grobknotigen Formen wird auch von Berman, Köhn und Zeitlhofer angegeben, während die meisten übrigen Statistiken nach der Zusammenstellung von Roulet mehr feinknotige Formen aufweisen.

Histologisches Bild

Das histologische Bild entsprach in 98 Fällen (74 %) einem hepatocellulären und nur in sechs Fällen (4,5 %) einem cholangiocellulären Karzinom. Sechs Fälle zeigten ein gemischtes hepatocholangiocelluläres Bild, während in den restlichen 23 Fällen nach den zur Verfügung stehenden Angaben keine genaue Zuordnung mehr möglich war. Cholangiocelluläre Karzinome sind demnach in unserem Material ausserordentlich selten. Dabei mag allerdings auch eine unterschiedliche Interpretation des histologischen Bildes durch verschiedene Untersucher mitspielen. Wir wagen deshalb nicht, aus dieser Feststellung Schlüsse zu ziehen. Köhn bezweifelt neuerdings die Berechtigung zur Unterteilung in hepatocelluläre und cholangiocelluläre Formen überhaupt, wobei er allerdings von histogenetischen und nicht von descriptiv histologischen Überlegungen ausgeht.

Lebergewichte

Wenn wir Lebergewichte von 1300—1500 g als normal betrachten und 1200—1600 g als oberste Grenze der Norm ansehen, so war das Lebergewicht bei unseren 111 Fällen, bei denen Gewichtsangaben vorhanden sind, 80mal (72 %) erhöht, davon 40mal mit Gewichten von mehr als 2500 g und nur 10mal (9 %) erniedrigt. Über die genaue Gewichtsverteilung gibt das Säulendiagramm Auskunft. Die hohen Lebergewichte werden in allen Statistiken hervorgehoben (Edmondson und Steiner, Berman, Köhn), und zwar unabhängig davon, ob dem Karzinom eine atrophische oder eine hypertrophische Zirrhose zugrunde liegt. Bei bestehender Leberzirrhose sollte eine starke und vor allem rasch auftretende Lebervergrößerung immer an P. L. Ca denken lassen.



Lebergewichte von 111 Fällen mit primärem Leberkarzinom

Metastasen

Metastasen können beim P. L. Ca sowohl intra- wie extrahepatisch auftreten. Der Tumor hat eine starke Neigung, in Blut- oder Lymphgefäße einzubrechen. Einmal fanden wir die Vena cava und ein anderes Mal die Vena cava und den rechten Vorhof mit Tumormassen ausgefüllt. Über die Häufigkeit intrahepatischer Metastasen gehen die Ansichten auseinander, da es oft nur schwer gelingt, zwischen Primärtumor mit Metastasen und multizentrisch entstandenen Primärtumoren zu unter-

scheiden. Wir haben deshalb auf eine Berücksichtigung der intrahepatischen Metastasen verzichtet. Extrahepatische Metastasen fanden wir bei 87 von 133 Fällen (65 %). Besonders häufig sind die regionären Lymphknoten, die Lungen und das Skelettsystem befallen. Meyer fand Metastasen bei 51 % seiner Fälle. Nach anderen Angaben sind sie noch häufiger (Hoyne und Kernohan 68 %, Köhn 75 %, Warren und Drake 84 %). Das häufige Befallensein der Lungen verwundert nicht, metastasieren doch Lebertumoren auf dem Blutweg zuerst in die Lungen, entsprechend dem Metastasierungsschema von H. E. Walther. Walther fand dementsprechend bei histologischen Lungenkontrollen in 22 von 23 Fällen von P. L. Ca mit Fernmetastasen Lungenmetastasen. W. Fischer weist ebenfalls auf die Häufigkeit von nur mikroskopisch fassbaren Lungenmetastasen bei P. L. Ca hin. Auffallender ist das häufige Befallensein des Skelettsystems. Es ist deshalb bei Skelettmetastasen nicht nur an Prostata-, Mamma-, Bronchus- und Schilddrüsenkarzinome, sondern auch an P. L. Ca zu denken.

Extrahepatische Metastasen

	Anzahl Fälle
Zahl der Fälle	87
<i>Lymphogen:</i>	
Regionäre Lymphknoten	20
Peripankreatische Lymphknoten	10
Epigastrische Lymphknoten	5
Lumbale Lymphknoten	5
Bronchale und tracheale Lymphknoten	3
Paraaortale Lymphknoten	3
<i>Hämatogen:</i>	
Lunge	23
Wirbelsäule	14
Nebenniere	8
Peritoneum	7
Pankreas	4
Nieren	3
Gehirn	3
Rippe und/oder Sternum	3
Gallenblase	5
Milz	2
Zwerchfell	2
Herz	1
Grosses Netz	1
Dura mater	1

Maligne Doppeltumoren

Unter den 133 P. L. Ca fand sich 12mal (9 %) ein zweiter Primärtumor. Unter den 89 Fällen von Meyer waren es acht maligne Doppeltumoren, was ebenfalls 9 % entspricht. Das Zusammentreffen von zwei Primärtumoren in der von uns beim P. L. Ca festgestellten Grössenordnung liegt nach den Berechnungen von Albrecht für das Basler Autopsiegut noch im Bereich des Zufalles. Wir können also keine Häufung von Doppeltumoren bei unseren Leberkarzinomfällen nachweisen. Die Lokalisation der zweiten Tumoren ist in folgender Tabelle zusammengestellt. Die Häufung von Magenkarzinomen in dieser Tabelle dürfte ebenfalls rein zufällig sein, da das Magenkarzinom in unserer Karzinomstatistik immer noch das dritthäufigste Karzinom nach dem Bronchialkarzinom und den Dickdarmkarzinomen ist.

Doppelte primäre maligne Tumoren

	Anzahl Fälle
Karzinom des Magens	4
Karzinom der Prostata	2
Hypernephroides Karzinom d. Nieren	2
Karzinom des Sinus piriformis	1
Karzinom der Harnblase	1
Aleukämische Lymphadenose	1
Osteogenes Sarkom	1
Total	12

Diskussion der Befunde

In seiner umfassenden Literaturzusammenstellung über das P. L. Ca stellt Köhn fest, dass die absolute Häufigkeit des P. L. Ca vor 1930 in den grossen Autopsiestatistiken für Europa und Nordamerika gleichlautend bei ungefähr 0,13 % lag. Die relative Häufigkeit bezogen auf die Gesamtzahl der Karzinome betrug ebenfalls für beide Kontinente 1,2 %. Während sich seit 1930 für Europa keine statistisch signifikante Zunahme feststellen lässt, konnte in Nordamerika eine Zunahme von 0,33 % absolute und 2,5 % relative Häufigkeit nachgewiesen werden. Wie in der Einleitung erwähnt, wird jedoch von verschiedenen europäischen Autoren seit dem Ende des zweiten Weltkrieges ebenfalls eine Zunahme

der P. L. Ca angenommen, die sich aber bisher statistisch nicht sichern liess (Köhn, Lunzenauer, Meyer, Zeitlhofer). So fand Köhn im Autopsiematerial des Pathologischen Institutes Berlin-Spandau unter 3 779 Autopsien der Jahre 1948—1953 eine absolute Häufigkeit des P. L. Ca von 0,6 % und eine relative Häufigkeit von 3,9 % gegenüber einer im gleichen Autopsiegut festgestellten absoluten Häufigkeit von 0,16 % und einer relativen Häufigkeit von 1,5 % für die Jahre 1930—1947. Diese Zunahme ist jedoch wegen der kleinen Zahl von Autopsien statistisch nicht signifikant. Immerhin stimmen die von Köhn für 1948—1953 gegebenen Zahlen gut mit unseren eigenen überein. So fanden wir für 1953—1963 eine absolute Häufigkeit von 0,68 % und eine relative von 3,3 %. In unserem Material lässt sich die Zunahme des P. L. Ca wegen der bedeutend grösseren Gesamtzahl der Autopsien statistisch sichern. Die besonders günstige Zusammensetzung unseres Autopsiegutes (siehe Einleitung) erlaubt auch aus der Zunahme der P. L. Ca in unserem Sektionsmaterial mit gewissen Vorbehalten auf eine gleichartige Zunahme in der Wohnbevölkerung des Kantons Basel-Stadt zu schliessen. Die Zunahme lässt sich, wie die Aufschlüsselung unserer Autopsiefälle nach Altersgruppen ergibt (Tabelle S. 4) nicht durch die Überalterung der Bevölkerung erklären. Sie steht jedoch zweifellos in engem Zusammenhang mit der im gleichen Zeitraum nachgewiesenen Zunahme der Leberzirrhosen. Eine statistisch signifikante Zunahme der Zahl der Leberzirrhosen seit 1944 fand auch Lunzenauer im Autopsiegut des Pathologischen Institutes in Leipzig. Nach grossen Statistiken sind in Europa und USA 50—70 % aller P. L. Ca mit Leberzirrhosen kombiniert (Edmondson und Steiner, Gall, Köhn, Lunzenauer). In einigen Gegenden Afrikas und im Orient sind es sogar 90—100 % aller P. L. Ca (Berman, Oettle, Roulet). Im eigenen Material sind in den Jahren 1953—1963 64 % aller P. L. Ca mit Zirrhosen kombiniert gewesen gegenüber 67 % in den Jahren 1937—1952. Die Leberzirrhose führt also nicht häufiger als früher zum Karzinom. Die Zunahme der Gesamtzahl der Leberzirrhosen dürfte aber zur Erklärung der Zunahme der P. L. Ca in unserem Untersuchungsgut ausreichen. Eine Erklärung für das häufigere Auftreten von Leberzirrhosen können wir nicht geben, da wir keine Abklärung der Zirrhosen nach ätiologischen Gesichtspunkten durchführten. Zweifellos spielt der seit Ende des zweiten Weltkrieges zunehmende Alkoholkonsum, vor allem der Konsum an hochprozentigen alkoholischen Getränken eine wichtige Rolle. Daneben ist aber auch die Rolle der Virushepatitis zu berücksichtigen, besonders, seit wir durch bioptische Untersuchungen wissen, dass zahlreiche Hepatitisfälle anikterisch und deshalb unbemerkt verlaufen. Es ist sehr wohl möglich, dass sie sich erst im Stadium der Zirrhose und des P. L. Ca manifestieren

(Kendrey). Gerade im Einzugsgebiet des Pathologischen Institutes Basel muss die schwere Hepatitisepidemie der Jahre 1946/47 als mögliche Ursache einer Zunahme der Leberzirrhosen berücksichtigt werden (Werthemann). An Einzelfällen aus der Basler Hepatitisepidemie hat Aufdermaur diese Übergänge in Leberzirrhosen aufgezeigt.

Zusammenfassung

Unter den 19458 Autopsien, die in den Jahren 1953—1963 am Pathologischen Institut der Universität Basel durchgeführt wurden, fanden sich 133 primäre Leberkarzinome. Die absolute Häufigkeit des primären Leberkarzinomes, bezogen auf die Gesamtzahl der Autopsien, beträgt somit 0,68 %. Im gleichen Zeitraum wurden 4083 Krebsfälle seziert. Die relative Häufigkeit des primären Leberkarzinomes, bezogen auf die Gesamtzahl der Krebsfälle, liegt demnach bei 3,3 %. Im Vergleich zu einer am gleichen Autopsiegut durchgeführten Untersuchung aus den Jahren 1937—1952 lässt sich eine statistisch signifikante Zunahme der absoluten und der relativen Häufigkeit des primären Leberkarzinomes nachweisen. Diese Zunahme ist nicht mit der Überalterung der Bevölkerung zu erklären. Sie steht hingegen in Zusammenhang mit einer signifikanten Zunahme der Zahl der Leberzirrhosen im gleichen Zeitraum. 64 % der Leberkarzinomfälle waren mit Leberzirrhosen kombiniert. Das primäre Leberkarzinom ist bei Männern (87,2 %) viel häufiger als bei Frauen (12,8 %). Extrahepatische Metastasen waren bei 65 % der Fälle nachzuweisen. Sie fanden sich vorwiegend in den regionären Lymphknoten, in den Lungen und im Skelettsystem. Das Lebergewicht war bei 72 % der Fälle erhöht. Im histologischen Bild überwogen die hepatocellulären Karzinome mit 74 % über die cholangiocellulären und die gemischten hepato-cholangiocellulären Formen.

Literaturverzeichnis

- Aufdermaur, A.: Zur Pathogenese und Ätiologie gewisser Formen der Leberzirrhose. Schweiz. Z. Path. Bakt. 14, 177—204 (1951).
- Bergeret, C. et Roulet, F.: Au sujet des ictères graves de la cirrhose et du cancer primitif du foie chez le noir d'Afrique. Acta Tropica 4, 210—240 (1947).
- Berk, J. E. and Lieber M. M.: Primary Carcinoma of the Liver in Hemochromatosis. Amer. J. med. Sci. 202, 708 (1941).
- Berman, C.: Primary Carcinoma of the Liver. H. K. Lewis & Co., London 1951.
- Edmondson, H. A. and Steiner, P. E.: Primary Carcinoma of the Liver. Cancer 7, 462 (1953).
- Fischer, W.: Zur Kenntnis des primären Leberkrebses. Zbl. Path. 89, 203 (1952).
- Gall, E. A.: Primary and Metastatic Carcinoma of the Liver. Relationships to Hepatic Cirrhosis. Arch. Path. 70, 226 (1960).
- Hoyne, R. M. and Kernohan, J. W.: Primary Carcinoma of the Liver. Arch. intern. Med. 79, 532 (1947).
- Kendrey, G.: Die Rolle der Virushepatitis bei der Entstehung des primären Leberkrebses. Beitr. path. Anat. 120, 1 (1958).
- Kettler, L. H.: In Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie von E. Kaufmann und M. Staemmler. II. Band, 2. Teil. Gruyter und Co., Berlin 1958.
- Köhn, K.: Der primäre Leberkrebs. Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1955.
- Lunzenauer, K.: Über das primäre Leberkarzinom. Z. Krebsforsch. 60, 630 (1955).
— Über die hämatogenen Leberzirrhosen auf Grund von statistischen Erhebungen an 26 515 Sektionen. Frankf. Z. Path. 67, 337 (1956).
- MacDonald, R. A.: Cirrhosis and Primary Carcinoma of the Liver. Changes in their occurrence at the Boston City Hospital 1874—1954. New Engl. J. Med. 255, 1 179 (1956).
- Meyer, P. G.: Das primäre Lebercarcinom in Basel 1937—1952. Z. Krebsforsch. 60, 115 (1954).
- Oettle, A. G.: The Incidence of Primary Carcinoma of the Liver in the Southern Bantu. I. Critical Review of the Literature. J. nat. Cancer Inst. 17, 249 (1956).
- Roulet, F.: Anatomie pathologique du cancer primitif du foie. Schweiz. Z. Path. Bakt. 18, 583 (1955).
- Sheldon, J. H.: Primary Carcinoma of the Liver in Hemochromatosis. Haemochromatosis. Oxford University Press, London 1935.
- Walther, H. E.: Krebsmetastasen. Benno Schwabe & Co., Basel 1948.

- Werthemann, A. und Bodoky, G.: Die Pathologische Anatomie der gehäuftten Leberdystrophiefälle von Basel aus dem Jahre 1946. Schweiz. Z. Path. Bakt. 10, 176 (1947).
- Wilbur, D. L., Wood, D. A. and Willett, F. M.: Primary Carcinoma of the Liver. Ann. intern. Med. 20, 453 (1944).
- Zeitlhofer, J.: Zur Frage der Häufigkeit und Form des primären Leberkrebses. Krebsarzt 6, 154 (1951).

